Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. *A. Werthemann*
Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. *S. Scheidegger*

Pinealozytom

Mit 7 z. T. farbigen Abbildungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
WALTER S. STOLL
von Schinznach und Scherz (Aargau)

1945
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. *A. Werthemann*
Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. *S. Scheidegger*

Pinealozytom

Mit 7 z. T. farbigen Abbildungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
WALTER S. STOLL
von Schinznach und Scherz (Aargau)

1945
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Die Zirbeldrüse stellt ein Organ dar, dessen Funktion noch wenig geklärt ist. So ist beispielsweise bis heute die Frage der Zugehörigkeit der Epiphyse zu den innersekretorischen Organen noch ungelöst. Die Kenntnisse der Funktion der Epiphyse sind bis jetzt noch sehr gering, und es bestehen hier einander völlig widersprechende Annahmen. Da sich bei Hypoplasie dieses Organes, ebenso bei gewissen Zirbeltumoren bei Knaben, oft eine „Makrogenitosomia praecox" findet, glaubte man, diese Erscheinungen auf eine Hypofunktion der Zirbeldrüse zurückführen zu können. Es ist jedoch zu bemerken, daß bei einem Tumor eines Organes nicht ohne weiteres eine Unterfunktion des betreffenden Organes zu erwarten ist. In der Regel kommt es bei der Blastombildung eher zur gesteigerten Funktion. Es sei denn, daß die Geschwulst das eigentliche Organgewebe völlig zerstört hat.

Anderseits können aber in Fällen völliger Zerstörung der Epiphyse Zeichen von Frühreife fehlen. Ob es eine „Pubertas praecox pinealis" überhaupt gibt, ist nach den Untersuchungen von *Berblinger* wieder in Frage gestellt. Auch die experimentellen Untersuchungen mit Extraktion der Zirbeldrüse haben zu keinem eindeutigen Resultat geführt.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Glandula pinealis und ihrer Geschwülste hat zu recht bemerkenswerten Ergebnissen geführt. So ist auffallend, daß sich in diesem Organ Geschwülste bilden können, die gar keine Umstimmung oder Veränderung des Habitus hervorrufen. Es scheint das besonders auffallend, da man bei Geschwülsten annimmt, daß von den sehr zahlreichen wuchernden Elementen eine gesteigerte Tätigkeit und damit verbunden auch eine vermehrte hormonale Wirkung zu erwarten ist.

In einer eigenen Beobachtung fand sich bei einer noch im geschlechtsreifen Alter stehenden Frau ein ungewöhnlich großer, histologisch teilweise recht ausgereifter Zirbeltumor, der klinisch nur als raumbeengender Prozeß des Schädels in Erscheinung trat, ohne besondere hormonale Wirkung auszuüben.

K.-D., 43 Jahre. In der Aszendenz 2 Angehörige an Taubstummheit und 1 Person an Epilepsie leidend.

In ihrem 30. Lebensjahr heiratete sie einen Mann, der an Tabes dorsalis litt. 8 Jahre später Geburt eines Mädchens. Die Frau stillte das Kind über 2 Jahre, in dieser Zeit blieben die Menses aus. Auch nach Abbruch der Stillens wurde die Frau im Verlauf von 2½ Jahren nur etwa 4mal menstruiert.

Seit der Geburt des Kindes klagte sie über Kopfschmerzen, linksseitiges Augenflimmern. Seither auch psychisch verändert, energielos und vergeßlich. Sie vernachlässigte den Haushalt, war zeitweise schläfrig, teils direkt schlafsüchtig. 4 Jahre nach Beginn der ersten Symptome ergab die ophthalmologische Untersuchung: „Direkte und konsensuelle Lichtreaktion beidseits träge. Fundus: Papillen beidseits scharf begrenzt, links fast weiß, besonders temporal. Links fehlt das zentrale Sehen überhaupt. Visus links: Fingerzählen auf 1 Meter, rechts 6/7."

Zur gleichen Zeit zeigte die Frau neurologisch ein eigenartig euphorisches Verhalten mit Witzelsucht; Spastizität der Beine. Wassermann-, Kahn- und Citocholreaktion stark positiv.

5 Jahre nach der Geburt des Mädchens wurde die Frau mit der Diagnose: Tumor der Hypophysengegend, Lues cerebri in die Medizinische Universitätsklinik Basel (Prof. *R. Staehelin* †) eingewiesen.

Damaliger Befund bei der Aufnahme: Pyknisch gebaute Frau in gutem Ernährungszustand. Der Schädel breit. Sprache langsam und zögernd, gähnt wiederholt. Rotatorischer Nystagmus mit schneller Komponente nach rechts. Die Ventrikulographie zeigte eine Impression des rechten Seitenventrikels von vorn und hinten bei leicht erweitertem Ventrikelsystem. Im Liquor Zahl der weißen Blutzellen erhöht. Albumine und Globuline vermehrt.

Verlauf: Patellarsehnenreflexe wurden schwächer, besonders rechts. Die frühere Langsamkeit im Denken und Handeln verschwand, die Frau interessierte sich mehr für die Umgebung. Auffallend war nur eine gewisse Ermüdbarkeit und Unruhe. Die Komplementablenkungsreaktionen waren nun in Blut und Liquor nach Behandlung negativ.

Nach 4 Monaten betrug der Visus rechts nur 6/12, links Fingerzählen auf 50 cm. Starke Abnahme des Gesichtsfeldes. Psychisch auffallende Euphorie und Affektlabilität. Nach 4 Monaten Einweisung in die Psychiatrische Universitätsklinik Basel (Prof. *J. Staehelin*) wegen organischer Psychose.

Gesichtsausdruck müde und leer, die Frau lächelt oft. Sie antwortet rasch, verliert aber bald den Kontakt. Auffassung verlangsamt. Starke Gedächtnisschwäche für Frisches mit Konfabulation; kritiklos. — Ernährungszustand gut, besonders abdominales Fettpolster reichlich entwickelt. Das Körpergewicht von 55 kg ging im Verlaufe des 6wöchigen Aufenthaltes um 5½ kg zurück. Behaarung feminin.

5 Wochen nach Eintritt in die Psychiatrische Klinik traten Schluckbeschwerden und Erbrechen auf. Die Pulsfrequenz betrug 140 und die Kranke fieberte. Sie war dement-euphorisch und oft desorientiert. Wegen starker Hirndrucksymptome wurde die Frau zur Vornahme einer Trepanation auf die Chirurgische Universitätsklinik Basel (Prof. *C. Henschen*) verlegt.

Kraniotomie zur Freilegung des linken Stirnhirnes. Dura auffallend verdickt. Die Arachnoidea deutlich verdickt, besonders im Bereiche der Fissura cerebri lateralis. Hochgradige Schlängelung und Vermehrung der Piavenen. Der linke Fasciculus opticus auffallend verdünnt, gelblich verfärbt und stark bogenförmig nach außen verlagert. Höckriger, blauroter, weicher, sehr gefäßreicher Tumor vor dem Chiasma, weit nach rechts sich ausbreitend, mit dem Fasciculus opticus verwachsen. Der Tumor reichte

Abb. 1

Abb. 1. Frontalschnitt durch das Gehirn mit großem *Pinealozytom*. Vordringen bis an die Schädelbasis. Ziemlich starke Nekrosen.

Abb. 2. *Pinealozytom*. Typus des ausgereiften Pinealozytoms. Vorwiegend sphärische Zellen mit Kern- und Plasmaexkretion. Vereinzelt längliche zylindrische Elemente. Seltener auch mit stab- und nierenförmigem Kern. Färbung: Jaune-solide (Wallart). Zeichnung: Immersion Leitz 1/16, Zeichnungsokular 4.

Abb. 3. *Pinealozytom* mit verschiedenartigen Kern- und Plasmastrukturen. Wechselnde azidophile und basophile Beschaffenheit. Reichliche Granulationen. Ueberwiegend fortsatzlose epithelartige Zellen. Manchmal Doppelkernigkeit. Färbung: Azan. Zeichnung: Immersion Leitz 1/16, Zeichnungsokular 4.

Abb. 2

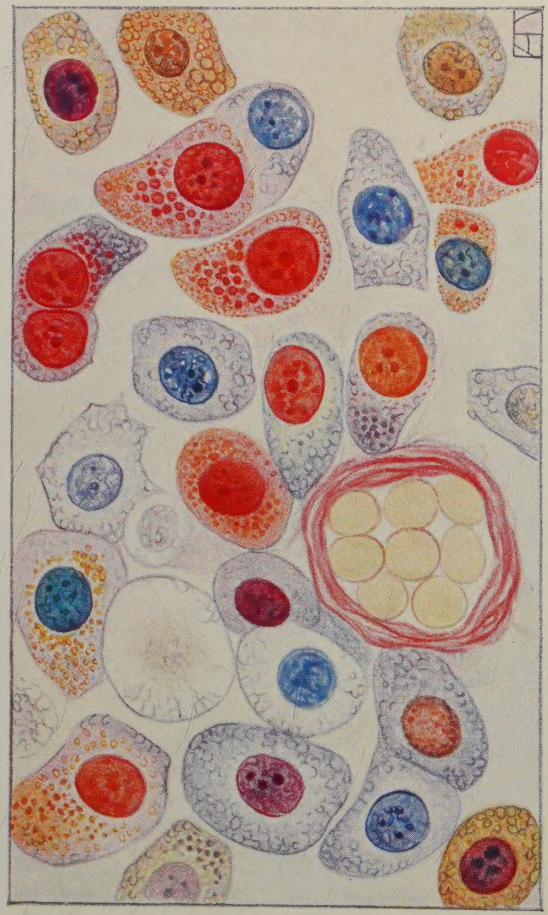

Abb. 3

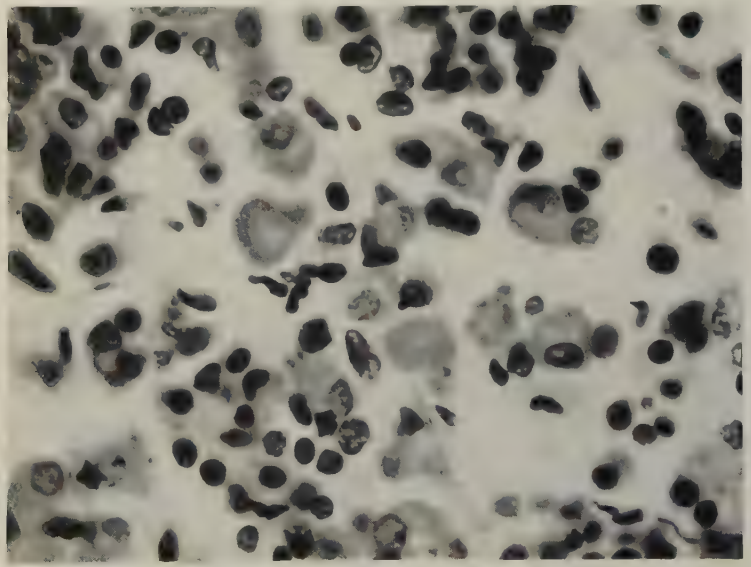

Abb. 6. *Pinealozytom.* Partie mit lymphozytenartigen embryonalen Zellen und daneben doppelkernigen Pinealozyten. Starke Auflösung des Tumors. Kresylechtviolett. Oelimmersion Vergr. 1 : 1000.

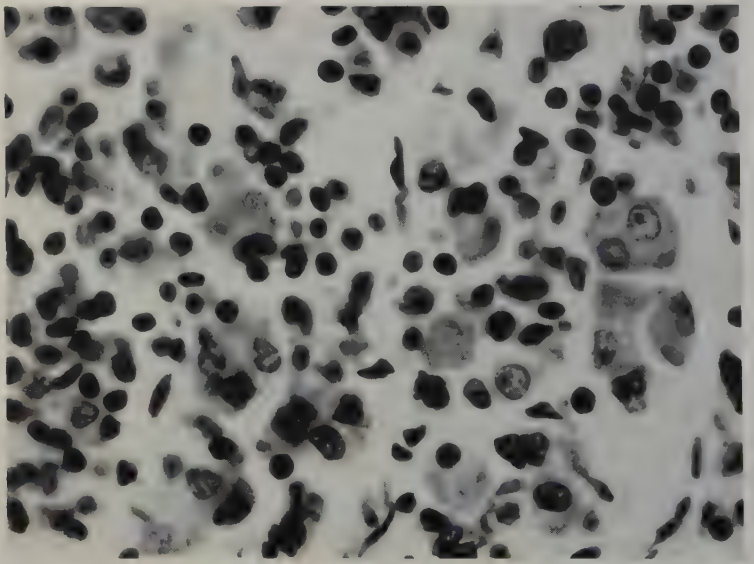

Abb. 7. *Pinealozytom.* Partie mit vorwiegend embryonalen kleinen lymphozytenähnlichen Zellen. Daneben vereinzelte Pinealozyten. Kresylechtviolett. Oelimmersion Vergr. 1 : 1000.

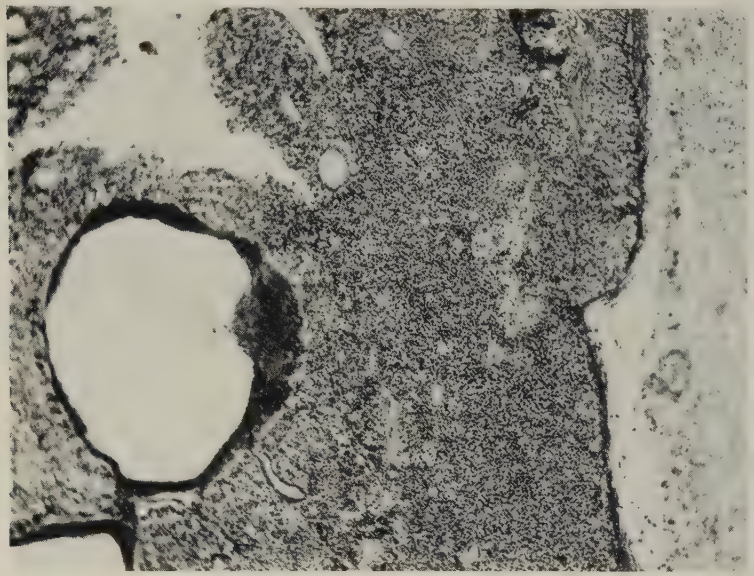

Abb. 4. Abgrenzung des *Pinealozytoms* gegenüber dem Gehirn durch feine bindegewebige Membran. Kleinzelliger lymphozytenartiger Aufbau des Tumors. Celloidin-Uebersichtspräparat. Lupenvergr. 1 : 60.

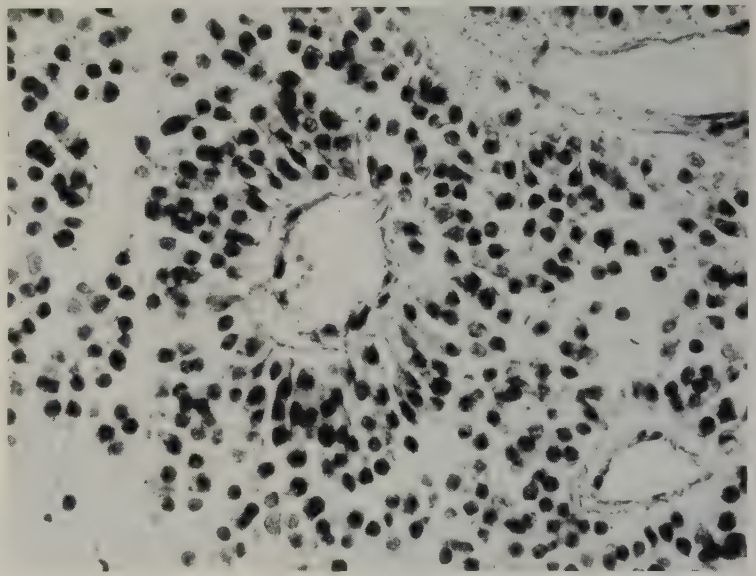

Abb. 5. *Pinealozytom.* Lockerer, lymphozytenähnlicher Zellverband mit rosettenartigen Gruppen einzelner stäbchenförmiger Zellen um ein Gefäß. Medulloblastenartige Zellgruppierung. Hämalaun-Eosin. Vergr. 1 : 560.

ohne scharfe Grenze in das Stirnhirn hinein. Exitus letalis 3 Tage nach der Operation, nachdem die Körpertemperatur stark angestiegen war.

Autopsie (S. N. 572/39, Protokoll auszugsweise): Grazil gebaute Frau. Fettpolster der Bauchdecken in breiter Schicht vorhanden. Brustdrüsen groß, überwiegend aus festem Fettgewebe aufgebaut mit zystischen Einlagerungen, die milchige Flüssigkeit enthalten. Herz: klein. Rechte Lunge: abnorm gelappt. Unterlappen fleckig, z. T. nicht lufthaltig. Linke Lunge: schwer, Unter- und Oberlappen verwachsen, körnig, luftleer. Leber: schlaff, klein. Schnittfläche gelblich. Gewebe trüb, quellend, ziemlich brüchig. Nebennieren: groß; Mark breit, Rinde stark gelb gefärbt. Uterus: groß. Ovarien: auffallend lang (5,5 : 1, 5 : 0,7 mm). Schädel: Suturen schlecht erkennbar. Dura mit Schädeldach verwachsen. Beim Herausnehmen des Gehirns in Zusammenhang mit der Hypophyse findet sich ein großer, ziemlich scharf abgesetzter Tumor im Gebiet des Chiasma fasciculi optici. Es handelt sich um einen ziemlich glattwandigen Knoten. Der Knochen ist an der Schädelbasis teilweise erweicht. Der Tumor dringt in das Os sphenoides und in die Lamina cribriformis ein. Er durchsetzt auch den weichen Gaumen.

Auf Frontalschnitten durch das Gehirngewebe hindurch kann man zeigen, daß der zentral gelegene, weiche große Tumor im Bereich des vorderen Teils der Vierhügelplatte sich nach unten zu ausbreitet und den Thalamus seitlich verschiebt, ohne mit ihm direkt in Verbindung zu stehen. Massa intermedia nicht erkennbar. Stammganglienkerne stark lateralwärts verdrängt. Stellenweise ist das ganze Tumorgewebe durch eine feine Membran oder Kapsel von der übrigen Hirnsubstanz abgesetzt (Abb. 1). Die Zirbeldrüse ist in der Geschwulst als Organ nicht zu erkennen. Der Tumor hat hauptsächlich das Gebiet des Recessus pinealis eingenommen. Basalwärts ist die schon erwähnte Begrenzung durch eine feine Kapsel noch deutlicher (Abb. 4). Das Gehirngewebe ist im übrigen unverändert, der Bau der Hemisphären ist symmetrisch. Die Cortex erscheint blaß. Das Kleinhirn, die Brücke und das verlängerte Mark erscheinen gleichmäßig fest und wenig bluthaltig. *Histologisch:* In den Uebersichtspräparaten zeigt sich, wie die aus kleinen lymphozytenartigen Zellen aufgebaute Geschwulst zu ziemlich starker Verdrängung des Hirngewebes führt. Im Zentrum des Tumors sind häufig Nekrosen und ausgedehnte Blutungen. Die Geschwulstzellen sind sphärisch, ziemlich klein, dicht aneinander gelagert. Um einzelne größere Gefäße herum sind kollagene Bindegewebsfasern, selten Psammomkörnerbildungen zu finden. Der Aufbau der Geschwulst zeigt größtenteils sphärische Zellen, die eine ziemlich starke Aehnlichkeit mit Lymphozyten besitzen. Der Kern der Zellen erscheint dunkel. Das Protoplasma ist gering entwickelt, dunkel gefärbt und feinkörnig. Unter diesen Zellen finden sich kleinere Haufen eigenartig großer Elemente von epithelialem Typus (Abb. 6 u. 7). Die Kerne dieser Zellen sind wenig chromatinhaltig, das Protoplasma weist oft feine Granulationen auf. Die großen Zellen zeigen feine Ausläufer. Vereinzelt haben die Elemente auch die Neigung, sich konzentrisch um ein Gefäß anzuordnen, wobei hier die Zellform als spindelig, lang ausgezogen angesprochen werden kann und sich mit Zellen des Medullarrohres vergleichen läßt (Abb. 5). Es kommen dadurch rosettenartige Zellverbände zustande. Die Tumorzellen zeigen bei verschiedenen Färbungen eigenartige Granulationen. Es finden sich im Protoplasma feingranuläre, azidophile, körnige Granula. Vielfach sind auch derartige Granulationen in den Kernen nachzuweisen. Selten finden sich Phagozytosen von Erythrozyten. Außer den sphärischen Zellen gibt es noch Elemente mit z. T. etwas länglichen, seltener auch bogenförmigen oder nierenförmigen Kernen. Derartige Zellen fallen ebenfalls auf durch die Granulationen des Protoplasma (Abb. 2 u. 3).

Hypophyse: leichte Infiltration mit kleinen embryonalen Tumorzellen. Neurohypophyse klein. Adenohypophyse: in den Randabschnitten ziemlich reichlich basophile Elemente, oft in Form kleiner Zellhaufen. Eosinophile Zellen und Hauptzellen klein, protoplasmaarm. Ueberall kleine Kolloideinschlüsse. Bindegewebe vorwiegend in den zentralen Abschnitten des Vorderlappens vermehrt.

Ovarien sehr bindegewebsreich. Die Rinde stark von Fasergewebe durchsetzt. Nur wenig atretische Follikel vorhanden. Deutliche Gefäßsklerose. Rete ovarii und Epoophoron gering entwickelt.

Mamma: stark faseriges Gewebe, nur geringe Entwicklung der Drüsenläppchen.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Pinealozytom mit starker Verdrängung des Thalamus opticus und Zerstörung der Massa intermedia mit Einwachsen in das Os sphenoides und die Lamina cribriformis. Zeichen vorgenommener Schädeltrepanation mit starken Blutungen im Trepanationsgebiet. Konfluierende Herdpneumonie beider Lungen. Leichte septische Lockerung der Milz. Schleimige Gastritis. Makrotelie bei Mastopathia cystica. Hyperplasie der Ovarien. Abnorme Lappung beider Lungen. Abnorme Spaltbildungen der Leber.

Vom Jahre 1800 bis 1944 fand *Berblinger* in der Literatur 175 Fälle von Zirbeltumoren, von denen verschiedene nur makroskopisch beschrieben sind oder nur auf einer Vergrößerung der Zirbel ohne Blastombildung beruhen. Darunter wurden alle verschiedenen Formen „Sarkome", „Gliosarkome", „Pinealzellenadenome" und „Teratome" eingerechnet. Werden die Tumoren ohne Angabe über Alter und Geschlecht nicht mitgerechnet, so bleiben noch 146 Beobachtungen übrig, 124 bei männlichen und 22 bei weiblichen Individuen. Davon sind nur 129 Fälle histologisch so untersucht, daß sie pathologisch-anatomisch verwertbar sind. Bezogen auf Alter und Geschlecht konnte *Berblinger* in seiner letzten Arbeit folgende Zusammenstellung geben:

	Total	Geschlecht		Alter über 17		Genitale Hypertrophie	Alter unter 17		Frühreifezeich.
		♂	♀	♂	♀		♂	♀	
Sarkom	16	14	2	11	1	—	3	1	1mal ♂ psych.
Gliome „Gliosarkome"	27	20	7	16	6	2mal ♂	4	1	1mal ♂
Pinealozytome . .	49	42	7	28	6	1mal ♀ 1mal ♂ schwach	14	1	2mal ♂
Teratome	37	36	1	7	0	—	29	1	18 × ♂
	129	112	17	62	13	3-4mal	50	4	21 mal

Unter Einrechnung der eigenen Beobachtung sind bis jetzt 50 „*Pinealozytome*" beschrieben worden. In diese Gruppe werden nach *Krayenbühl* und *Zollinger* diejenigen primären Zirbelgeschwülste gerechnet, die aus den eigentlichen Parenchymzellen, den Pinealozyten, hervorgehen. Dazu gehören auch die Zirbelblastome, die bisher als Adenome der Glandula pinealis in einer besondern Gruppe untergebracht waren.

Die Zellen des Zirbelparenchyms sind weder gliöse Elemente noch typische Ganglienzellen oder Epithelien, sondern Zellen, die sich aus dem Medullarepithel, dem Pinealproparenchym entwickelt haben. Die von *v. Volkmann* in den Pinealzellen beschriebenen Sekretgranula und der von *Krabbe* als Kernexkretion bezeichnete Vorgang lassen sich manchmal auch in den Tumorzellen der Pinealozytome und in deren Metastasen nachweisen. Sie bilden somit ein wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnosenstellung dieser Tumoren. Solche Umänderungen fehlen bei mangelhafter Reifung der Geschwulstzellen. Bei einer derartigen Entdifferenzierung kann nicht mehr von „Pinealozytom" gesprochen werden.

Ein metastasierendes Pinealozytom, dessen Zellen weitgehend mit den in der normalen Zirbel vorkommenden Pinealzellen übereinstimmen, fand *Berblinger* bei einem 32jähr. Mann. Seit Beginn der Erkrankung waren Potenzstörungen aufgetreten. Die Behaarung war am ganzen Körper besonders stark entwickelt. Bei der Sektion des sehr abgemagerten Mannes fand sich ein großer Tumor der Zirbeldrüse, der in die Lamina quadrigemina hineingewachsen war. An den meisten Hirnnerven und auch an den Nerven der Cauda equina fanden sich Metastasen. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich kleine Zellen mit chromatinreichem Kern und spärlichem Protoplasma neben zahlreichen großen Zellen in epithelialem Verband, die einen großen, oft eingekerbten Kern aufwiesen.

Berblinger nimmt wohl mit Recht an, daß in solchen Fällen auch die Krebszellen noch die gleiche Funktion ganz oder teilweise gewährleisten, welche die Pinealzellen unter physiologischen Bedingungen ausüben. *Löwenthal* beschreibt ein Pinealozytom bei einem 23jähr. Mann. Klinisch fand sich zuerst eine Zunahme des Körpergewichtes. Für die Entstehung der Geschwulst aus der Zirbeldrüse sprach nach *Löwenthal* die besondere Form der Fettsucht. Diese verläuft ohne äußerlich wahrnehmbare Genitalatrophie, welche bei der Dystrophia adiposogenitalis vorhanden ist. *Marburg* deutete als erster das Krankheitsbild, das er bei einem jungen Mädchen fand, als durch eine Erkrankung der Zirbeldrüse bedingt, und sprach von „epiphysärer Fettsucht". Die aus den Drüsenzellen bestehende Geschwulst hat einen „Hyperpinealismus"

bewirkt. Der Tumor war aus großen Zellen mit „nierenförmigen Kernen" aufgebaut und wurde von den Pinealzellen abgeleitet. Daneben fanden sich Zellen mit kleinem Kern und spärlichem Protoplasma, die dem Bau der embryonalen Zirbeldrüse entsprachen. Von der Annahme ausgehend, daß die Zirbeldrüse nur in den ersten Lebensjahren ihre volle Funktion ausübe, schloß *Löwenthal*, daß in seiner Beobachtung das Tumorgewebe „quantitativ überfunktioniere". Er betonte, daß trotz dem langen Krankheitslager eine Epithelatrophie der Hoden fehlte. *Hempel* beobachtete ein destruktiv wachsendes Pinealozytom bei einem 24jähr. Mann. Der Kranke war völlig abgemagert, so daß *Hempel* glaubte, die schwere Kachexie sei durch eine Zerstörung der Zirbel bedingt worden. Auf die inkretorische Bedeutung der Epiphyse ging *Hempel* weiter nicht ein. Aus der Reihe der 14 Pinealozytome bei männlichen Individuen unter 17 Jahren sei vor allem auf die Beobachtung von *Rosenfeld* näher eingegangen. Ein 10jähr. Knabe, der unter Zeichen allgemeinen Hirndrucks erkrankte, zeigte zuletzt volle Blicklähmung nach oben, lichtstarre Pupillen, Stauungspapille beiderseits und tonische Krampfzustände des rechten Armes. Der Knabe war geistig weiter entwickelt als seinem Alter entsprach. Eine Pubertas praecox konnte nicht festgestellt werden. Bei der Sektion dieses Knaben fand *Liebert* einen Zirbeltumor aus unreifen Pinealzellen. In den Kernen fanden sich die charakteristischen Einschlüsse. Die früheren Bezeichnungen „Pinealom" für „Zirbeladenom" und „malignes Pinealom" für „Zirbelkrebs" werden jetzt nicht mehr verwendet. Nach *Krayenbühl* und *Zollinger* braucht man heute mehr den Begriff „Pinealozytom". Der Ausdruck „Pinealom" soll nach *Berblinger* auch dann nicht mehr gebraucht werden, wenn man nur andeuten will, daß es sich um eine Geschwulst handle, die in der Zirbeldrüse lokalisiert ist. Um einen solchen früher als Adenom bezeichneten Zirbeltumor handelt es sich in der Beobachtung von *Uemura*. Angaben über Alter und Geschlecht des Kranken macht er keine. Der Tumor zeigte 4 Zellformen, typische Drüsenzellen ohne Kerneinschlüsse, Uebergangsformen zu den Drüsenzellen, Ependymzellen und Zellen vom Bau der fetalen Zirbelzellen. Ein ähnliches Adenom bei einem 24jähr. Mann beschrieb *Mayer*. Wie bei den 11 Fällen, über die *Horrax* und *Bailey* berichteten, fehlten bei beiden obigen Untersuchungen Zirbelsymptome. Eine Ausnahme bietet die Beobachtung von *Huebschmann*. Ein 11jähr. Knabe mit einer Länge von 136 cm und einem Gewicht von 39 kg zeigte eine Makrogenitosomia praecox, einen abnorm vergrößerten Penis, eine reichliche Spermiogenese und große Lager von Zwischenzellen in den Hoden. *Matano* und *Matsuzawa* fanden ein nicht infiltrativ wachsendes Pinealozytom bei einem 23jähr. Mann. In den Hoden

war die Spermiogenese herabgesetzt. *Kux* konnte bei einem infiltrativ wachsenden Pinealozytom keine innersekretorische Umänderung feststellen. Der Tumor, den *Stark* bearbeitet hatte, zeigte eine unscharfe Begrenzung der Zirbel. Ein an Diabetes insipidus erkrankter 23jähr. Mann verändert innerhalb von 5 Vierteljahren seinen äußeren Habitus. Die vorher starke Behaarung schwindet und es tritt eine Adipositas auf. Die Hoden zeigen eine Atrophie bei Impotenz. Ein Pinealozytom mit Metastasen in das Infundibulargebiet und in den Boden des 3. Ventrikels scheint nach *Stark* Ursache der Dystrophia adiposogenitalis zu sein. *Berblinger* konnte einen derartigen Tumor bei gleichzeitigem Diabetes insipidus untersuchen. Bei einem 41jähr. Mann bestand zuerst ein quälender Durst bei Polyurie. Zeichen von Hirndruck machten sich erst später bemerkbar. Das Pinealozytom war in die Lamina quadrigemina eingewachsen und der Aquaeductus mesencephali wurde dadurch komprimiert. Histologisch erinnerte die Struktur des Tumors an die Zirbeldrüse, wie sie im 6.—7. Embryonalmonat vorkommt. Die großen hellkernigen Pinealzellen entsprachen in Form und Anordnung den Medulloblasten und dem Medullarrohrepithel. *Berblinger* betont, daß die Zellen nicht als echte Epithelien angesprochen werden dürfen und weder als gliöse Elemente noch als Neuroblasten anzusehen seien. Er faßt sie als Zwischenform auf und gibt an, daß sie mit echten Epithelien sekretorische Vorgänge gemeinsam haben. Die kleinen dunkelkernigen lymphoiden Zellen des Tumors stellen spezifische Pinealzellen dar. Eine wesentliche Veränderung bestand in einer fibrösen Atrophie der Pars nervosa der Hypophyse, und dieser Befund wurde für die Entstehung des Diabetes insipidus als wichtig angesehen. Analog den Beziehungen der Hypophyse zum Zwischenhirn steht wohl auch die Epiphyse mit diesem Gehirnteil in funktioneller Verbindung. *Berblinger* erwähnt, daß ein Diabetes insipidus bei Zirbeltumoren nicht nur als Folge einer mechanischen Druckwirkung aufgefaßt werden könne, sondern vielleicht Auswirkung einer partiellen Störung in dem funktionell zusammengehörigen System Hypophyse-Zwischenhirn-Epiphyse sei. Auch was die genitale Hypertrophie, die vorzeitige sexuelle und somatische Entwicklung im Zusammenhang mit Zirbelveränderungen betrifft, vermutet *Berblinger* eine Funktion des Zwischenhirns. Er unterscheidet eine „zerebrogene Frühreife", eine „dienzephale" und eine „pineale" Form und sucht sie unter dem Gesichtspunkte eines allgemeinen Systems Hypophyse-Zwischenhirn-Epiphyse zu deuten.

Alle Zirbeltumoren, auch die Pinealozytome, sind bei weiblichen Individuen ganz auffallend seltener als bei Männern. Es besteht ein Verhältnis von 42:7. Ob der von *Ogle* als „Melanosarkom" beschriebene Tumor von der Glandula pinealis abzuleiten ist,

scheint vor allem bei der Pigmentbildung der Geschwulst fraglich. *Verger* erwähnte einen hühnereigroßen „gliosarkomatösen" Tumor bei einer 42jähr. Frau. Erscheinungen am äußern Habitus fehlten. Ein „Gliom" der Zirbeldrüse bei einer 30jähr. Frau wurde von *Uemura* veröffentlicht. Ueber ein „Neuroglioma cysticum" bei einer 28jähr. Frau berichtete *Businco*. Histologisch fanden sich Astrozyten. Die Genitalien und die endokrinen Drüsen waren intakt. *Derman* und *Kopelowitsch* beschrieben bei einer 30jähr. Frau ein „Neuroglioma ependymale embryonale" der Zirbeldrüse mit Dystrophia adiposogenitalis. Der Tumor ließ vor allem Gliazellen und oft rosettenförmig angeordnete Ependymzellen erkennen.

Deutliche Vergrößerung der Ovarien bis zu 45 mm Länge konnte *Askanazy* bei einer 28jähr. Frau feststellen, die an einer Zirbelgeschwulst litt. Kleine Zirbelzysten sind eine häufige und belanglose Erscheinung. Bei Frauen wurde einigemale ein Hydrops cysticus gefunden. So erwähnte *Liber* bei einer 43jähr. Frau eine Vergrößerung der Zirbel durch eine „enorme Epiphysenzyste". Die Wand bestand aus fibröser Glia und nur einer dünnen Schicht von Pinealzellen. Aehnliche Befunde stammen von *Handley* und von *Sato Tadao*. Im Hinblick auf Zirbelausfallsymptome bei Frauen sei der von *Dietrich* beschriebene seltene Fall einer Zirbelaplasie erwähnt. An Stelle der Zirbel war in der hinteren Kommissur nur ein stecknadelkopfgroßes Körnchen von Zirbelgewebe zu finden. Es handelte sich um eine 21jähr. kleine, zartgebaute Frau, die ausgedehnte Behaarung der Oberschenkel, starke Schambehaarung nach männlichem Typus, behaarte Oberlippe und Kinnbehaarung zeigte. Der Körperbau konnte als infantil bezeichnet werden. Die Mammae waren kaum, die Genitalien richtig ausgebildet. Die Ovarien erschienen relativ groß. Mikroskopisch fanden sich in den Eierstöcken ovulatorische und atretische Follikel. Die Hypophyse war klein, histologisch normal gebaut. Der Tod erfolgte an Magenperforation bei Pylorus- und Kardiastenose.

Vergleichen wir den pathologisch-anatomischen Befund der eigenen Beobachtung mit den Ergebnissen bei andern Zirbeltumoren, so ist die Tatsache hervorzuheben, daß eine derartig große Geschwulst den Genitalapparat und die sekundären Geschlechtsmerkmale so wenig beeinflußt hat. Bei der 43jähr. Frau war nur eine mäßig starke Adipositas vor allem der Bauchdecken vorhanden. Zudem erwiesen sich die Ovarien und die Mammae als deutlich vergrößert.

Es ist noch unsicher, ob die Glandula pinealis überhaupt als eine innersekretorische Drüse angesprochen werden darf. Die sexuellen Umänderungen, die bei Zirbeltumoren beobachtet wurden, sind möglicherweise auf eine Zwischenhirnstörung zu beziehen. Es sei hier bemerkt, daß sich die quantitative Veränderung der Zirbel-

drüsentätigkeit nach eingetretener Pubertät nur an den Keimdrüsen selbst, nicht mehr an den äußern Genitalien manifestiert. Die oben angeführte Tabelle zeigt, daß eine genitale Hypertrophie bei Zirbeltumoren von Individuen über 17 Jahren unter 75 Beobachtungen nur 3—4mal aufgetreten ist. Das Fehlen einer Habitusumänderung durch den großen Tumor stellt somit in der eigenen Beobachtung nichts Außergewöhnliches dar. Bei Individuen unter 17 Jahren wurden bei 54 Kranken 21mal Frühreifezeichen gefunden, wobei die histologische Kontrolle in 18 Fällen ein Teratom ergab.

Die häufige Verbindung der Teratome mit Frühreife kann mit *Berblinger* jedoch so gedeutet werden, daß einmal Teratome das jugendliche Alter bevorzugen, und außerdem dadurch, daß sie häufiger in die Gegend des 3. Ventrikels einwachsen, wodurch eine Störung der Zwischenhirnfunktion hervorgerufen werde.

Im Gegensatz zu den Tumoren der Nebennierenrinde und zu denen der Keimdrüsen erscheint mir doch bemerkenswert, daß die wenigen bis jetzt beschriebenen Zirbelneoplasmen bei Mädchen nie mit einer Frühreife einhergingen, während bei Knaben oft eine Makrogenitosomia praecox auftrat. Nur 2 Zirbelteratome bei Mädchen sind bis jetzt bekannt geworden. Das eine Blastom wurde bei einem 9jähr. Mädchen durch *Luce*, das andere von *Lichtenstein* beschrieben bei einem Mädchen, das im Alter von 6 Monaten starb. In keiner der beiden Arbeiten sind Zeichen von Frühreife erwähnt.

Horrax und *Bailey* fanden bei 2 „spongioblastischen Pinealomen" bei einem 10jähr. und einem 15jähr. Mädchen keine Frühreife. Ein hühnereigroßes „Spindelzellensarkom", das *Williamson* bei einem 14jähr. Mädchen beschrieb, hatte auch keine vorzeitige geschlechtliche Entwicklung zur Folge. Schwierig in der Auswertung erscheint das Blastom, das *Marburg* bei einem 9jähr. Mädchen fand. Er spricht von einer „zusammengesetzten Zirbelgeschwulst", bestehend aus Zirbelgewebe, Ependym, Plexus chorioideus und Glia. Dem Autor fiel eine starke Adipositas an Thorax und Abdomen auf. Er läßt die Frage offen, ob die Fettsucht hormonal durch die Zirbeldrüsenerkrankung oder durch eine Schädigung des Zwischenhirns zustande gekommen sei.

Auch die Zirbeltumoren bei erwachsenen weiblichen Individuen haben keine wesentlichen Symptome von genitaler Hypertrophie gezeigt. *Ogle*, *Verger*, *Uemura*, *Businco* konnten bei ihren Beobachtungen keinen besondern Körperbau feststellen, während *Derman* und *Kopelowitsch* bei einer 30jähr. Frau eine Dystrophia adiposogenitalis vom Typus *Fröhlich* beschrieben haben. *Askanazy* fand bei einer 28jähr. Frau eine Vergrößerung der Ovarien, wie das auch in der eigenen Untersuchung recht deutlich in Erscheinung trat.

Die von *Dietrich* beschriebene Zirbelaplasie ging einher mit einer starken Behaarung von männlichem Typus, mit virginellen äußeren Genitalien und mit unterentwickelten Mammae.

Bei den Zirbelgeschwülsten erwachsener Männer wird eine genitale Hypertrophie gleichfalls vermißt. *Berblinger* zeigt, daß in verschiedenen Fällen von Epiphysentumoren eine Volumenvermehrung der sexuellen Drüsen vorliegt. Er hält es noch für unabgeklärt, warum der erwachsene Mensch nur eine Vergrößerung des innern Genitale aufweise, während beim nicht geschlechtsreifen Individuum das Bild der Makrogenitosomia praecox auftreten könne.

Schmincke fand ein Ganglioneurom bei einem 50jähr. Mann und stellte eine geringe Hypertrophie der Hoden fest. Es ist zu bemerken, daß die Zellen einer Zirbelgeschwulst eine retardierende Wirkung auf die Keimdrüsenfunktion ausüben können. So vermutet *Löwenthal*, daß ein Zirbeltumor auf die Hodenfunktion einen hemmenden Einfluß ausgeübt habe.

Die Frage der Adipositas bei Kranken mit Zirbeltumoren ist noch nicht geklärt. Bei der 43jähr. Frau war der Panniculus adiposus auffallend, trotzdem das Körpergewicht in den letzten Monaten infolge Ernährungsstörung gesunken war. *Löwenthal* gibt in der mehrfach erwähnten Untersuchung an, daß durch quantitative Steigerung der Zirbeldrüsentätigkeit eine allgemeine Adipositas auftrete. Andere Autoren wie *Falta* vermuten, daß die Stoffwechselstörung auf einer Aenderung der Hypophysenfunktion beruhe, wobei eine Steigerung des Hirndrucks angeschuldigt werden müsse. Nach *Berblinger* ist der Panniculus adiposus oft sehr reichlich entwickelt, das besonders, wenn bei Gehirntumoren eine stetig zunehmende intrakranielle Drucksteigerung den Tod herbeiführe und kein langdauerndes Siechtum vorangehe. Er zweifelt daran, ob man die Adipositas bei Zirbeltumoren von den Pinealzellen abhängig machen dürfe. Er läßt es unentschieden, ob bei Pinealozytomen die Fettsucht, wie auch die Störungen der Keimdrüsen, durch den begleitenden Hydrocephalus, infolge Ausbreitung des Gewächses im Gebiet des 3. Ventrikels mit Schädigung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems bedingt sei, oder ob eine erhöhte Inkretwirkung der Zirbel die Entwicklung und Ausprägung der Geschlechtsmerkmale verzögere. In seiner neuesten Mitteilung bekennt sich *Berblinger* entschieden zu der Ansicht, daß die Fettsucht bei Epiphysenerkrankungen ebenfalls wie die bei den Hypophysentumoren Folge einer Zwischenhirnschädigung sei.

Wenn man den spezifischen Parenchymzellen der Zirbeldrüse eine sekretorische Funktion beimißt und sich in Geschwülsten solche Drüsenzellen gehäuft vorfinden, so sollte man auch von den

Pinealozytomen eine endokrine Wirkung erwarten. Zur Frage der inkretorischen Tätigkeit der Zirbelzellen vermag die aus neuerer Zeit stammende Beobachtung von *Krayenbühl* und *Zollinger* einen wichtigen Beitrag zu leisten. Sie fanden bei einem 15jähr. Knaben ein metastasierendes Pinealozytom, das in der letzten Lebenszeit mit einer Dystrophia adiposogenitalis einherging. Diese Erscheinung wird von ihnen als die Folge einer Leitungsunterbrechung der Bahnen zwischen Hypophyse und den freilich hypothetischen Stoffwechsel- und Genitalentwicklungszentren im Dienzephalon — Tuber cinereum? — aufgefaßt. Als Ursache der Leitungsunterbrechung wurde eine Metastasierung in das Tuber cinereum angesehen. Die Hypersekretionstheorie und die Annahme einer hypophysär bedingten Störung der Genitalentwicklung wird für sehr unwahrscheinlich angesehen.

In diesem Streit der endokrinen oder nervösen Funktion der Glandula pinealis vertritt *Engel* in seinen Arbeiten ganz den Standpunkt einer endokrinen Leistung. Er hält an einer antigonadotropen Wirkung der Epiphyse fest. Die Zirbeldrüse soll die Wirkung des gonadotropen Hormons hemmen, dies auch am erwachsenen Tier, wie seine Tierversuche gezeigt haben. Es erscheint *Engel* sehr wahrscheinlich, daß die Gegenhormone gegen das Hormon des Hypophysenvorderlappens mit den Inkreten der Zirbeldrüse identisch seien.

Da die Frage, ob dieser Drüse eine innersekretorische Funktion zukomme, noch ungelöst ist, sollte deshalb jede Beobachtung einer solchen Geschwulst einer genauen klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchung unterzogen werden, um womöglich die Frage ihrer Funktion beurteilen zu können. So ist es bis jetzt noch nicht entschieden, ob die Zirbeldrüse direkt eine Frühreife und eine genitale Hypertrophie bedingt. Möglicherweise sind diese letzteren Erscheinungen ausgelöst durch eine Reizung des Hirngewebes in der Umgebung der Epiphysentumoren. Es ist möglich, daß die genitalen Umänderungen infolge einer Störung im Bereich des 3. Ventrikels, vor allem auch des Tuber cinereum, ausgelöst werden. *Berblinger* hat deshalb versucht, bei der cerebrogenen Makrogenitosomia praecox eine dienzephale von einer pinealen Form zu trennen.

Die Pinealzellen zeigen Sekretionserscheinungen im Plasma, z. T. in den Kernen. Es sind das Zellen, die weder als echte Epithelien noch als Nervenzellen aufgefaßt werden können. Da wir von einer größern Gruppe von Nervenzellen Sekretionen kennen, so scheint das nicht verwunderlich. Von mehreren Zellgruppen, auch von Ganglienzellen, sind in der letzten Zeit Sekretionserscheinungen beobachtet worden. Eine innersekretorische Tätigkeit eines derartigen neuralen Gewebes kann aber nicht direkt abgelehnt werden,

da wir ja auch bei der Neurohypophyse eine innersekretorische Tätigkeit kennen.

Zusammenfassung. Beobachtung einer großen Zirbeldrüsengeschwulst bei einer 43jähr. Frau mit Hypertrophie der Ovarien, der Mammae und einer Adipositas.

Der Tumor konnte während 6 Jahren beobachtet werden. Er hat zu Sehstörungen geführt, später zu den Zeichen eines starken raumbeengenden Prozesses im Schädel. Es kam zu Oligo-Hypomenorrhoe. Psychisch entwickelte sich eine „organische Psychose".

Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab einen großen Tumor der Zirbeldrüse z. T. aus embryonalen, lymphozytenartigen Zellen, z. T. aus größeren, ausgereiften Pinealozyten. Selten fanden sich längliche medulloblastenartige Zellen. In den manchmal nierenförmigen Kernen sind Sekretgranula vorhanden. Auch im Plasma sind Exkretionen reichlich festzustellen.

Auffallend ist, daß bei der Annahme der innersekretorischen Funktion der Epiphyse durch einen derartig großen Tumor nur eine so geringe Umänderung an den übrigen Organen bedingt worden ist.

Es wird auf die Frage des von *Berblinger* geprägten Begriffes einer dienzephalen und pinealen Form der Makrogenitosomia eingegangen.

Askanazy, M.: Rev. méd. Suisse rom. **56,** 590 (1936). — *Berblinger, W.:* Z. Neur. **95,** 741 (1925); Die Glandula pinealis. Hdb. d. spez. path. Anat. u. Hist., Henke-Lubarsch, Berlin, VIII, 1926; Erg. Med., Brugsch, Berlin-Wien, XIV, 245 (1930); Schweiz. Z. Path. u. Bakt. **7,** 107 (1944). — *Businco:* Tumori **7** (1920). — *Derman, G. L.,* und *Kopelowitsch, M. A.:* Virchows Arch. **273,** 657 (1929). — *Dietrich, A.:* Zbl. Path. **48,** 209 (1930). — *Engel, P.:* Erg. inn. Med. **50,** 116 (1936). — *Falta, W.:* Die Erkrankungen d. Blutdrüsen, Wien und Berlin 1928. — *Handley, R.:* J. ment. Sci. **76,** 250 (1930). — *Hempel, K.:* Inaug.-Diss. Leipzig 1901. — *Horrax, G.,* und *Bailey, P.:* Arch. Neur. (Am.) **13,** 423 (1925). — *Huebschmann:* Münch. med. Wschr. **1921,** 220. — *Krayenbühl, H.,* und *Zollinger, H. U.:* Schweiz. Arch. Neur. **51,** 77 (1943). — *Kux, E.:* Beitr. path. Anat. **87,** 59 (1931). — *Liber, A. F.:* J. nerv. Dis. (Am.) **89,** 782 (1939). — *Lichtenstein, B. W.:* Arch. Neur. (Am.) **44,** 153 (1940). — *Liebert, E.:* Dtsch. Z. Nervenhk. **108,** 101 (1929). — *Löwenthal, K.:* Beitr. path. Anat. **67,** 207 (1920). — *Luce, H.:* Dtsch. Z. Nervenhk. **68/69,** 187 (1921). — *Marburg, O.:* Arb. Neur. Inst. Wien. Univ. **17** (1909); Die Zirbel, Hdb. d. norm. u. path. Physiol., Bethe, Bergmann, Embden u. Ellinger, Berlin, XVI, 1. Hälfte (1930). — *Matano* und *Matsuzawa:* Trans. jap. path. Soc. **15** (1925). — *Mayer, A.:* Proc. N. Y. neur. Soc. **1905.** — *Ogle, C.:* Trans. path. Soc. London **50,** 4 (1899). — *Rosenfeld, M.:* Münch. med. Wschr. **1929,** 307. — *Sato, T.:* J. med. Assoc. Formosa **37,** 1127 (1938). — *Schmincke, A.:* Beitr. path. Anat. **83,** 279 (1929). — *Stark:* Arch. Psychiatr. (D.) **82,** 251 (1927). — *Uemura, Sh.:* Frankf. Z. Path. **20,** 381 (1917). — *Verger:* J. Méd. Bord. **1907,** zit. n. Bailey. — *Williamson, R. P.:* Med. Chronicle **8** (1910); ref. Zbl. Neur. **30,** 384 (1911).